

УДК 616.71 – 007.234 : 611.018.4

КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ

Камилов Ф.Х., Фаршатова Е.Р., Еникеев Д.А.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации»,

Уфа, e-mail: bro-raops@yandex.ru

Обзор литературы посвящен рассмотрению молекулярных процессов резорбции и гистогенеза костной ткани и их регуляции. В статье обобщены данные литературы, характеризующие цитокиновую и гормональную регуляцию интенсивности остеокластогенеза, приводящей к активации костной резорбции, и остеобластогенеза с костеобразованием. Охарактеризована ключевая роль в формировании дифференцировке и активности остеокластов цитокиновой системы RANKL-RANK-остеопротегерин и участие в этих процессах макрофагально-колониестимулирующего фактора, экспрессии адгезивных рецепторов. Обсуждается влияние на формирование кости, остеобластогенез и функциональное состояние остеобластов локальных факторов роста, активации в них внутриклеточных сигнальных систем, вызывающих экспрессию генов транскрипционных факторов, контролирующих биосинтез компонентов внеклеточного матрикса и остеогенез: RUNX-2, Dlx 5, Osteorix 5/SP 7, Wnt/ β -catenin сигнальный путь и др.

Ключевые слова: костная ткань, ремоделирование, RANKL-RANK- OPG система, Wnt / β -catenin сигнальный путь, костно-морфогенетические белки

CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS REMODELLING OF BONE TISSUE AND REGULATION

Kamilov F.K., Farshatova E.R., Enikeev D.A.

Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: bro-raops@yandex.ru

A review of literature reflects modern concepts of cellular and molecular mechanisms of bone remodeling . We discuss the effect of systemic and local factors regulate the flow of the individual phases of the process of remodeling ; the role of growth factors , cytokines , adhesion molecules , resulting in bone cells to provide interaction between the matrix and bone cells , osteoblasts and osteoclasts, between , in the implementation of hormonal effects and mechanical effects. Discussed the importance of RANKL-RANK-OPG system , Wnt / β -catenin signaling pathway and other mechanisms in the development of osteoclasts and osteoblastogeneza.

Keywords: bone tissue, remodelling, RANKL-RANK – OPG system, Wnt / β -catenin signaling pathway, bone morphogenetic proteins

Особенности метаболизма, клиничко-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и регуляция этих процессов в последние годы привлекает пристальное внимание. Это связано с тем, что остеопороз в начале XXI столетия стал одним из наиболее распространенных заболеваний, наряду с онкологическими процессами, сахарным диабетом и сердечно-сосудистой патологией, занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения [17]. В Германии (82 млн. жителей) остеопорозом (ОП) страдает до 7,8 млн. жителей страны старше 50-ти лет [16]. В России количество больных ОП составляет около 14 млн. человек [22]. Частота выявления ОП в Европе у женщин достигает 36 %, у мужчин – 26,4 % [14]. Клиническими последствиями остеопороза являются переломы позвонков, трубчатых костей, ребер. В России каждые 5 минут происходит перелом шейки бедра, вызванный ОП, а в течение года в стране происходит 9 млн. переломов периферического скелета и более 3 млн. переломов позвонков [5]. Перелом проксимального отдела бедра является при-

чиной смерти 14-49 % пациентов в течение первого года после травмы, и этот показатель значительно выше у мужчин, чем у женщин [2,14]. Половина больных, выживших после перелома бедра, нуждается в постоянном длительном уходе из-за снижения качества жизни. Важной медицинской проблемой является остеопенический синдром, развивающийся вследствие других заболеваний: эндокринных, ревматологических, онкологических, болезней органов пищеварения, почек, легких, как осложнения при приеме некоторых медикаментозных средств: иммунодепрессантов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов и др. [7]. Значительное распространение ОП и остеопоротических переломов среди населения, тяжесть исходов, существенные затраты на лечение и реабилитацию больных отражают высокую социальную значимость заболевания.

Кость – специализированная соединительная ткань, содержащая минерализованную внеклеточную фазу, которая позволяет выполнять опорные и метаболические функции. Основными клетками костной

ткани являются остеоциты, остеобласты и остеокласты. Клетки костной ткани характеризуются высокой метаболической активностью и имеют четкое разделение функций. Особенностью метаболизма костной ткани является ее перестройка на протяжении всей жизни, поскольку в отличие от других тканей кость обновляется не только заменой «старых» макромолекул вновь синтезируемыми, но реформируется и на морфологическом уровне. Перестройка костной ткани характеризуется двумя понятиями: моделированием и ремоделированием.

Моделирование определяет характерную форму микроструктуры кости в процессе ее роста, восстанавливает кость при переломах, перестраивая костную мозоль и адаптируя ее при заживлении. Активация процессов моделирования осуществляется под влиянием метаболических и механических факторов и сводится к пространственной координации процессов резорбции и формирования кости, происходящих одновременно в различных участках ткани.

Процесс ремоделирования заключается в полном разрушении точечных участков кости (резорбции) и заполнении возникающих дефектов новообразованной костью (костеобразование). Оба эти процесса тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеокластов (ОК) и остеобластов (ОБ). В детском и юношеском возрасте превалирует остеогенез и костная масса возрастает на 8 % в год. После 40 лет процесс резорбции начинает преобладать над костеобразованием, в результате масса и прочность кости постепенно снижаются. У взрослого человека результаты ремоделирования сбалансированы и это позволяет сохранять постоянство массы кости. В кортикальной кости костный обмен протекает в более медленном темпе, в трабекулярной кости – более интенсивно. В трубчатых костях ремоделирование осуществляется на трех поверхностях: периостальной, эндоостальной, к которой относится и поверхность губчатого вещества и в системе гаверсовых каналов, а в теле позвонка – только на периостальной и эндоостальной. На поверхности периоста в течение всей жизни сохраняется положительный баланс перестройки, на поверхности гаверсовых каналов перестройка уравновешена, а на эндоостальной поверхности доминирует отрицательный баланс. Это обуславливает истончение кортикального слоя и rarefакцию губчатой кости.

В процессе ремоделирования участвуют ОК, ОБ, остеоциты, активные мезенхимальные клетки. ОБ – берут начало от мезенхимальных стволовых клеток, ОК – от макро-

фагально-моноцитарных клеток костного мозга. ОБ – моноклеарная клетка, обеспечивающая процесс остеогенеза, характеризуется развитыми субклеточными структурами, отвечающими за биосинтетические процессы, и обилием митохондрий. По мере образования компонентов остеоида и минерализации вокруг себя ОБ снижают биосинтетические процессы и трансформируются в остеоциты. ОК – гигантская многоядерная клетка, осуществляющая резорбцию, т.е. рассасывание костной ткани, действуя только на минерализованную кость. ОК отличаются высокой концентрацией лизосом, содержащих набор кислых гидролаз, участвующих в расщеплении макромолекул остеоида, характеризуются высокой активностью H^+ -АТФ-азы, карбоангидразы, а также способностью выделять в среду изофермент кислой фосфатазы, не ингибирующейся при действии тартрата. Остеоциты, ОБ, преостеобласты продуцируют молекулы внеклеточного матрикса; адгезивные молекулы на поверхности клеток, обеспечивающие контакты межклеточные и с молекулами внеклеточного матрикса; ростовые факторы и их антагонисты, регулирующие обновление и дифференцировку клеток.

Внеклеточный матрикс кости по белковому составу близок к собственно соединительной ткани. Его фибриллярные структуры примерно на 90 % состоят из коллагена I типа, содержит минорные коллагены V и XII типов. Коллагены придают прочность, эластичность костной ткани, поддерживают адгезию, пролиферацию и дифференциацию клеток с остеобластным фенотипом, участвуют в процессах минерализации и др. Коллаген V типа связывается с протеогликанами (особенно гепарансульфатными), а также молекулами тромбоспондина и других белков межклеточного матрикса. Коллаген XII типа также ассоциируется с протеогликанами (особенно хондротинсульфатными), имеет участки подобия к фибронектину, содержит несколько центров связывания с клетками (последовательность Арг-Гли-Асп), участвует в функционально-структурном единении межклеточных структур с клеточными элементами кости, опосредуя прикрепление клеток к волокнам коллагенов типа I и V, и взаимодействует с неколлагеновыми протеинами [6].

Костный матрикс содержит большое разнообразие неколлагеновых белков, представленные гликопротеинами, фосфопротеинами и протеогликанами. Среди них остеокальцин, фибронектин, остеопонтин, ламинин, виментин, костный сиалопротеин II, матриксный Gla-протеин, остеопонтин, декорин, диглан и др. Одни из них являются

адгезивными белками (фибронектин, ламинин, остеоонектин), другие выполняют специфические функции: остеокальцин – кальций связывающий и кальций транспортирующий белок, прочно связанный с гидроксипатитом и участвующий в реализации кальциевых эффектов Д-гормона; костный сиалопротейн II, остеоопонтин – основные нуклеаторы в процессе минерализации внеклеточного матрикса; остеоонектин и матриксный Gla-протеин-регуляторы минерализации костного матрикса [6].

В цикле ремоделирования различают фазы активации (инициации), резорбции, реверсии, формирования (остеогенеза) и покоя. Фундаментальную роль в инициации костного ремоделирования и регуляции метаболической активности клеток костной ткани играют ОБ. Инициация ремоделирования осуществляется в местах нарушения микроструктуры кости, постоянно происходящих в процессе жизнедеятельности. Остеопонтин и остеокальцин эндотелиальной мембраны и матрикса кости стимулируют рекрутирование предшественников ОК к локусу дефекта кости и дифференцировку до зрелых ОК. Таким образом, активация и регуляция ремоделирования костной ткани является следствием взаимодействия между ОБ и ОК [23]. Ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК играет цитокиновая система RANKL-RANK-OPG [8]. RANKL-гликопротеин, который продуцируется клетками остеобластного ряда и активированными Т-лимфоцитами, является основным стимулом для созревания ОК. RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK. RANK – рецептор, расположенный на плазматической мембране предшественников ОК. Он, приводя к внутриклеточным каскадным механизмам, воздействует на ядерный фактор каппа-B (NF- κ B). NF- κ B с помощью рецептора TRAF 6 поступает из цитоплазмы в ядро и повышает экспрессию протеина NFATc1, являющийся специфическим триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [13,24]. ОБ и стволовые мезенхимальные клетки костного мозга одновременно синтезируют макрофагально-колониестимулирующий фактор (M-CSF), который, связываясь со своим высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, также стимулирующую процесс пролиферации и дифференциации клеток-предшественниц ОК [19]. OPG – остеопротегерин – растворимый рецептор для RANKL, синтезируется клетками остеобластного фенотипа, а также β -лимфоцитами,

клетками стромы и эндотелия сосудов. OPG является блокатором взаимодействия RANKL с RANK и, как следствие, угнетает формирование ОК и резорбцию костной ткани [19, 24]. При действии на остеобласты паратиреоидного гормона, кальцитриола, интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли (TNF) пролиферативная активность M-CSF значительно возрастает, под влиянием эстрагенов и OPG понижается [24]. Глюкокортикостероиды увеличивают в ОБ экспрессию RANKL, изменяют соотношение RANKL и OPG, и это приводит к увеличению остеокластогенеза [25].

Дифференцированный ОК занимает определенное положение на поверхности клетки и конструирует специализированный цитоскелет, позволяющий ему создать изолированную полость резорбции – микросреду между костью и ОК. При активации ОК экспрессируются avb интегрин – адгезивные трансмембранные рецепторы клеточной поверхности, вступающие во взаимодействие с коллагеном I типа, остеопоном, сиалопротейном и другими белками внеклеточного матрикса, содержащими центр связывания с клетками (Арг-Гли-Асп последовательности). При этом интегринный рецептор индуцирует в цитоплазме ОК повышение уровня Ca^{2+} и pH, а также фосфорилирование ряда протеинов по тирозину, которые контролируют контакт ОК с внеклеточным матриксом. Особую роль среди них играет тирозиновая протеинкиназа, сопряженная с цитоплазматическим доменом β -субъединицы интегрин. Последующее фосфорилирование по тирозину ряда цитоплазматических белков ОК включает цепь последовательной передачи сигналов другим молекулам: G-протеинам, цитоплазматическим протеинкиназам и транскрипционным факторам клеточного ядра с экспрессией генов ОК, ответственным за продукцию компонентов резорбирующей активности клетки [8].

В фазе резорбции плазматическая мембрана ОК, обращенная к изолированной кости, формирует множество складок, многократно увеличивая резорбирующую поверхность, образует гофрированную резорбтивную мембрану. В микросреду созданной полости резорбции ОК выделяет протоны H^+ с помощью плазматической H^+ -АТФазы. Образование H^+ катализируется карбоангидразой II, а внутриклеточная pH поддерживается путем обмена ионами HCO_3^-/Cl^- . Анионы HCO_3^- выводятся в межклеточную среду, а Cl^- поступают в клетку и по анионным каналам гофрированной мембраны выводятся в микрополость. pH в резорбтивной полости снижается до 4-4,5.

Создаются условия для растворения кристаллов гидроксиапатита минеральной фазы кости и деградации органического матрикса кислыми гидролитическими ферментами, включая катепсин К, которые с помощью микровезикул высвобождаются в полость резорбции. Синтез и накопление катепсина К модулируется факторами, оказывающими влияние на функцию ОК, – TNF, ИЛ-1, RANKL, эстрогенами, простагландином E_2 [15]. Фосфатные группы ряда неколлагеновых белков в зоне резорбции отщепляет кислая фосфатаза (тарترات-резистентная). Определенную роль в деградации пептидных цепей играет и супероксидный анион-радикал, активно генерируемые в зоне резорбции. Продукты резорбции минеральной фазы и остеоида удаляются путем трансцитоза мембранных везикул остеокластов и механизмом «разгерметизации» изолированной полости. В результате действия ОК в кости образуется лакуна резорбции [6] – в кортикальной кости появляются конусовидные пустоты, в губчатой кости – углубления, имеющие форму блюдца. Продолжительность фазы резорбции 10-12 суток. Она завершается переходным периодом – *фазой реверсии*.

Фаза реверсии представляет финал резорбции. В ней происходит апоптоз ОК, привлечение остеогенных клеток, их пролиферация и дифференцировка в зрелые ОБ. Регуляция этими процессами в переходной фазе осуществляется факторами локальной (межклеточной и внутриклеточной) регуляции, образующихся и функционирующих в пределах костной ткани. Это группа ростовых факторов внеклеточного матрикса и молекулы внутриклеточной сигнальных систем (транскрипционные факторы, активирующие гены, ответственные за остеогенную дифференциацию клеток). Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) способствует апоптозу ОК и хемотаксису преостеобластов и ОБ. Хемотаксису преостеобластов способствуют и остеокальцин, и фрагменты коллагена I типа. Остеокальцин также способствует реализации кальциевых эффектов кальцитриола, что характеризует его роль в дифференциации клеток-предшественниц остеобластов [6]. Дифференциация остеогенных клеток и регуляция функции ОБ осуществляется и другими факторами роста (фактор роста фибриногенбластов, инсулиноподобный фактор роста, β -катенин, костные морфогенетические белки и др.), гормонами (паратгормон, кальцитриол и др.) вызывающими экспрессию генов транскрипционных факторов, контролирующих остеосинтез: Cbfa -1 (core binding factor alpha-1), известный как RUNX-2

(runt related transcription factor-2); Twist; Osterix/Sp 7; Dlx 5; Msx-2; NF-kB, Vaxp 1 (смотри подробнее 3, 24). Важнейшим из них является Cbfa -1, который непосредственно регулирует функции многих генов, участвующих в образовании белков костной ткани: коллагена типа I, остеокальцина, остеопонтинина, матриксной металлопротеазы 1, костного сиалопротеина, щелочной фосфатазы, RANKL, C/EBP, рецептора TGF- β [20]. Для активации RUNX-2 остеогенных белков необходима его кооперация с костным морфогенетическим белком-2 (BMP-2), который стимулирует ацетилирование RUNX-2 гистонацетилтрансферазой, повышая ее стабильность и активность, подавляет его деацетилирование гистондеацетилазами и деградацию RUNX-2, опосредуемую убиквитинлигазой Smurf-1. В результате активности RUNX-2 контролируется динамика равновесия процессов его ацетилирования, деацетилирования и убиквитинизации [12].

Для дифференциации преостеобластов в зрелые ОБ необходимо участие транскрипционного фактора Osterix/Sp7, так же как и RUNX-2. Osterix/Sp7 вызывает экспрессию генов коллагена типа I, костного сиалопротеина, остеопонтинина, остеоонектина, остеокальцина. Osterix/Sp7 экспрессируется под влиянием гена Dlx 5, активируемого BMP-2. Dlx 5 может также активировать и экспрессию RUNX-2. Dlx 5 является ключевым белком созревания ОБ [12].

Остеогенную дифференциацию снижают транскрипционные факторы Twist, способные угнетать связывание с ДНК и активацию гена RUNX-2 в предшественниках ОБ [18]. NF-kB регулируют большую группу генов, участвующих в клеточном росте и клеточной адгезии. При остеогенезе транскрипционный фактор NF-kB снижает дифференциацию ОБ, контролируя kB участки промотора гена RUNX-2 [3].

Две группы воздействия влияют на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток ОБ – химические сигналы и физическое напряжение цитоскелета клеток, которое активирует в них сигнальные пути [3]. Важнейшими регуляторами остеогенной дифференциации являются секреторные белки семейства Wnt: суперсемейство трансформирующее рост фактора $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, активины, ингибины; факторы роста фибробластов -2,-9; инсулиноподобный фактор роста [1,3,20], костные морфогенетические белки. BMP-2,4,7 – стимулирует дифференциацию клеток остеобластного ряда в остеоциты. Они связываются с рецепторами на клетках-предшественниках ОБ, с участием трансмембранного белка неогенина индуцируют фосфорилирование

специализированных белков цитоплазмы Smad -1, -5, -8, которые передают сигналы в ядро клетки, активирующие экспрессию остеогенных белков. BMP могут активировать и каскад киназ, стимулирующий p38 митогенактивирующие протеинкиназы. Оба пути сигнализации работают синергично, индуцируют экспрессию транскрипционных факторов Dlx 5, RUNX-2 и Osterix в дифференцирующихся ОБ, сопровождающиеся повышенной продукцией белков костного матрикса [3].

В формировании костного скелета, в регуляции остеобластогенеза и функции ОБ важную роль играет канонический винглесбета-катенин (Wnt/ β -catenin) сигнальный путь [1,21]. Во время остеогенной дифференцировки в клетках резко увеличивается ряд лигандов Wnt (Wnt-2,4,5,11,16) с тропным к ним Frizzled-рецепторным комплексом (трансмембранный белок Frizzled) и сопряженные с ним ко-рецепторы липопротеинов низкой плотности (LRP 5 и 6). Активация Wnt рецепторного комплекса приводит к усилению функции белка Disheveled, который ингибирует связанные с ним протеины GSK-3, APC и AXIN. Снижение активности киназы гликогенсинтетазы-3 (GSK-3) стабилизирует β -катенин, способствует его накоплению в цитоплазме и транслокации в ядро клетки, где β -катенин вступает во взаимодействие с транскрипционными факторами TCF/LEF/RUNX 2 (TCF – фактор внутриядерной транскрипции генов, LEF – лимфоидный фактор, повышающий процесс связывания внутриядерных компонентов) и регулирует экспрессию генов, ответственных за стимуляцию регенерации костной ткани, включая синтез циклина D1, обеспечивающего продвижение клетки по клеточному циклу. Без активации Wnt корецепторов LRP 5 и LRP 6 β -катенин быстро разрушается. Wnt-лиганды взаимодействуют с TCF- β , потенцируют остеогенные эффекты BMP-2. Экспрессию TGF- β и BMP-2 в остеобластах, усиливают действие фактора роста фибробластов-2,-9, вызывая синергичный эффект [3].

При интенсивном образовании кости наблюдается увеличение в плазме крови паратиреоидного (ПТГ), соматотропного (СТГ) гормонов и кальцитриола. СТГ активирует синтез инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), протеогликанов и коллагенов в костной ткани, кальцийтриол – ее минерализацию [11]. Синтез IGF-1 в ОБ контролирует также ПТГ, который уменьшает старение и апоптоз ОБ, индуцирует угнетение экспрессии белков-ингибиторов циклин – зависимых киназ – P21 и P16, поддерживает дифференциацию остеогенных клеток [10].

Механическая активация остеогенных клеток связана с напряжением физической связи β 1-интегринов преостеобластов, ОБ с белками внеклеточного матрикса (коллаген, ламинин, фибронектин и др.), восприятием напряжения внутриклеточными актином и миозином, с включением сигнальной передачи к ядру клетки, вызывая экспрессию транскрипционного фактора с –Fos и рост продукции IGF-1, интерлейкина – 8, простагландинов, стимулирующих остеогенез [3].

Регуляция остеогенеза имеет и механизмы подавления остеобластов. Его реализация осуществляется через Wnt/ β – катенин сигнальный путь. Внеклеточные антагонисты этого пути ингибируют остеобластогенез связыванием Wnt белков активаторов (LRP 5 и LRP 6, Wnt – ингибирующий фактор 1) или образованием комплекса с одним из компонентов Wnt-рецептора – Dkkorf-1 и склеростин. При этом происходит быстрое разрушение убиквитин-протеосомальным механизмом β -катенина в цитоплазме, наблюдается снижение Wnt – сигнализации и уменьшение роста кости. Активация экспрессии генов склеростина и Dkkorf-1 в ОБ происходит при интенсивной активации RUNX 2 и других генов BMP, способной привести к образованию избыточной костной массы, являясь, таким образом, контуром отрицательной обратной связи [1]. Дифференциация ОБ тормозится и BMP-3, а также молекулами-антагонистами BMP -2,-4,-5,-6,-7, секретируемыми ОБ в интерцеллюлярный матрикс кости – ногтином, хордином, филистатином и др. [12]. Паратиреоидный гормон, с одной стороны, тормозит экспрессию склеростина, а с другой, имеет и механизм предупреждения образования костной массы под воздействием ПТГ – активированные рецепторы 2-го типа TGF- β снижают активность рецептора -1 ПТГ [12].

Стадия формирования кости связана с биосинтетической функцией ОБ, секретирующие во внеклеточное пространство коллагены, неколлагеновые белки, ферменты и формирующие остеоид, который через 10-15 суток при активном участии ОБ начинает минерализовываться [6]. Каждый ОБ синтезирует и наращивает вокруг себя новый костный матрикс, минерализует его и превращается в остеоцит с отростками в системе канальцев, связывающим его с соседними клетками. Совокупность остеоцитов, отростки которых по костным каналам проникают в окружающие их костные пластинки, образует единую сеть в кости. Каждый остеоцит контактирует с соседними клетками и неактивными ОБ. Благодаря этому, поверхность обмена кости очень велика – 10 см³ кости имеет поверхность до 330 м² [6].

Длительность цикла ремоделирования колеблется от 6 до 9 месяцев. Скорость обмена скелета в год составляет около 10 %, при этом скорость обмена кортикальной кости (85 % скелета) – 4 %, трабекулярной кости (15 % скелета) – 28 % в год [4]. Ремоделирование, во-первых, позволяет изменить объем, форму и плотность кости, максимально соответствующую существующим нагрузкам, поддерживая, корректируя и обновляя микроархитектонику ткани; во-вторых, является частью системы, обеспечивающей кругооборот некоторых важнейших минеральных соединений – Ca, Mg, P и др. в организме и сохранения их оптимальной концентрации в биологических средах.

Заключая обзор, можно резюмировать, что формирование, рост, развитие, ремоделирование, функционирование и метаболизм костной ткани осуществляется сложным взаимодействием костных клеток и нескольких групп регуляторов, включающих локальные факторы, в том числе продуцирующие самими костными клетками: TGF- β , простагландины, интерлейкины, BMP и др.; системные ростовые факторы: макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, инсулиноподобные факторы роста, фибробластный фактор роста и др.; кальций регулирующие гормоны – ПТГ, кальцитонин, кальцитриол; другие системные гормоны: СТГ, инсулин, глюкокортикоиды, йодированные тиронины, глюкокортикоиды, половые. Факторы роста, цитокины, молекулы адгезии, синтезируемые в костном мозге и костных клетках, обеспечивают взаимодействие между клетками и матриксом кости, между самими клетками, опосредуют эффекты механических сдвигов, эффекты системных гормонов.

Список литературы

1. Белая Е.Ж. Сывороточные концентрации белков регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом // *Остеопороз и остеопатия*. – 2012. – №2. – С. 3-8.
2. Ершова О.Б. Эпидемиология переломов проксимального конца бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования // *Остеопороз – мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века: материалы науч. -практич. конф. в рамках Форума остеопороза.* – СПб., 2012. – С. 23-27.
3. Захаров Ю.М. Регуляция остеогенной дифференциации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга // *Росс. физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2013. – Т. 99, №4. – С. 417-432.
4. Котельников Г.П., Булгакова С.В. *Остеопороз: руководство*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Лесняк О.М., Санников О.М. *Терапия нарушений метаболизма костной ткани* // *Рус. мед. журн.* – 2010. – Т. 18, № 11 (375). – С. 735-738.

6. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. *Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия)*. – Т. 2. / под ред. С.П. Миронова. – М.: Изд-во «Известия», 2010.

7. *Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение* / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневолевской. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010.

8. Сагаловски С. Остеопороз: клеточно-молекулярные механизмы развития и молекулы-мишени для поиска новых средств лечения заболевания // *Остеопороз и остеопатия*. – 2012. – №1. – С. 15-28.

9. Augello A., De Bari C. The regulation of differentiation in mesenchymal stem cells // *Hum. Gene Therap.* – 2010. – Vol. 21 – P. 1-13.

10. Bernardo G.D., Galderisi U., Fiorito C. et al. Dual role parathyroid hormone in endothelial progenitor cells and marrow stromal mesenchymal stem cells // *J.Cell. Physiolog.* – 2009. – Vol. 222. – P. 474-480.

11. Canalis E., Giustina A., Belizikian J.P. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357 (9). – P. 905-916.

12. Chen G., Deng C., Li Y.P. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation // *Int J. Biol. Sci.* – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 272-288.

13. Darnay B.D., Besse A., Poblenz A. et al. TRAFs in RANK signaling // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – Vol. 597, № 1 – P. 152-159.

14. Dennison E.M. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 80-82.

15. Fujisaki K., Tanabe N., Suzuki N. et. al. Receptor activator of NF-kappa-B ligand induced the expression of carbonic anhydrases II catenin K and matrix metalloproteinase-9 in osteoclast precursor RAW 264-7 cells // *Life Sci.* – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 1311-1318.

16. Haussler L.N., Gothe H., Gol D. et al. Epidemiology treatment and costs of osteoporosis in Germany – the Bone EVA Study // *Osteoporosis Int.* – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 77-84.

17. IOF World Congress of Osteoporosis and 10 th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoarthritis // *Osteoporosis Int.* – 2010. – Vol. 21, № 5. – S. 1-3.

18. Isenmann S., Arthur A., Zanettino A.C. et al. TWIST family of basic helix-loop-helix transcription factors mediate human mesenchymal stem cell growth and commitment // *Stem Cells.* – 2009. – Vol. 26. – P. 2457-2468.

19. Jabbar S., Drury J., Nordham J.N. et al. Osteoprotegerin RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis // *J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 64, № 4. – P. 354-357.

20. Komari T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX 2 // *Osteoimmunology* – 2010. – Vol. 658, № 1. – P. 43-49.

21. Kubota T., Michigami T., Ozono R. Wnt signaling in bone // *Clin. Pediatric. Endocrinolog.* – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 49-56.

22. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. Osteoporosis in Russian Federation: problems and perspectives // *Rheumatol. Sci. Pract.* – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 14-18.

23. Raggat L.J., Partridge N.C. Cellular end molecular mechanisms of bone remodeling // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 33. – P. 4 25103-25108.

24. Sagalovsky S., Schonert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis // *Clin. Explt. Pathol.* – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 146-153.

25. Swenson C., Loretznon M., Conaway N.N., Lerner U.N. Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappa B in mouse calvarial bones // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147. – P. 3613-3622.

References

1. Belaja E.Zh. Syvorotochnye koncentracii belkov regulatorov osteoblastogenezа i osteoklastogenezа u pacientov s

- jendogennym giperkorticizmom // Osteoporoz i osteopatii. – 2012. – №2. – S. 3-8.
2. Ershova O.B. Jepidemiologija perelomov proksimal'nogo konca bedrennoj kosti u gorodskogo naselenija Rossijskoj Federacii: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija // Osteoporoz – mul'tidisciplinarnaja problema zdravoohraneniya HHI veka: materialy nauch.-praktich. konf. v ramkah Forumu osteoporoza. – SPb., 2012. – S. 23-27.
3. Zaharov Ju.M. Reguljacija osteogennoj differenciacii mezenhimal'nyh stvolovyh kletok kostnogo mozga // Ross. fiziologičeskij zhurnal im. I.M. Sechenova. – 2013. – t. 99, №4. – S. 417-432.
4. Kotel'nikov G.P., Bulgakova S.V. Osteoporoz: rukovodstvo. – M.: GJeOTAR – Media, 2010.
5. Lesnjak, O.M., Sannikov O.M. Terapija narushenij metabolizma kostnoj tkani // Rus. med. zhurn. – 2010. – T. 18, № 11 (375). – S. 735-738.
6. Omel'janenko N.P., Sluckij L.I. Soedinitel'naja tkan' (gistofiziologija i biohimija) – t.2./ Pod red. S.P. Mironova. – M.: Izd-vo «Izvestija», 2010.
7. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie / Pod red. O.M. Lesnjak, L.I. Benevolevskoj. – M.: «GJeOTAR-Media», 2010.
8. Sagalovski S. Osteoporoz: kletочно-molekuljarnye mehanizmy razvitiya i molekuly-misheni dlja poiska novyh sredstv lechenija zabolevanija // Osteoporoz i osteopatii. – 2012. – №1. – S. 15-28.
9. Augello A., De Bari C. The regulation of differentiation in mesenchymal stem cells // Hum. Gene Therap. - 2010. vol. 21 – P. 1-13.
10. Bernardo G.D., Galderisi U., Fiorito C. et al. Dual role parathyroid hormone in endothelial progenitor cells and marrow stromal mesenchymal stem cells // J.Cell. Physiol.- 2009. vol. 222.- P. 474-480.
11. Canalis E., Giustina A., Belizikian J.P. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis // N. Engl. J. Med. – 2007. – vol. 357 (9). – P. 905-916.
12. Chen G., Deng C., Li Y.P. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation // Int J. Biol. Sci. – 2012. – vol. 8, № 2. – P. 272-288.
13. Darnay B.D., Besse A., Poblenz A. et al. TRAFs in RANK signaling // Adv. Exp. Med. Biol. – 2007. – vol. 597, № 1 – P. 152-159.
14. Dennison E.M. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks // Nat. Rev. Rheumatol. – 2011. – vol. 7, № 1. – R. 80-82.
15. Fujisaki K., Tanabe N., Suzuki N. et. al. Receptor activator of NF-kappa-B ligand induced the expression of carbonic anhydrases II catenin K and matrix metalloproteinase-9 in osteoclast precursor RAW 264-7 cells // Life Sci. – 2007. – vol.30, № 4. – R. 1311-1318.
16. Haussler L.N., Gothe H., Gol D. et al. Epidemiology treatment and costs of osteoporosis in Germany – the Bone EVA Study // Osteoporosis Int. – 2007. – vol.18, № 1. – P. 77-84.
17. IOF World Congress of Osteoporosis and 10 th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoarthritis // Osteoporosis Int. – 2010. – vol.21, № 5. – S. 1-3.
18. Isenmann S., Arthur A., Zanettino A.C. et al. TWIST family of basic helix-loop-helix transcription factors mediate human mesenchymal stem cell growth and commitment // Stem Cells. – 2009. – vol.26. – P. 2457-2468.
19. Jabbar S., Drury J., Nordham J.N. et al. Osteoprotegerin RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis // J. Clin. Pathol. – 2011. – vol. 64, № 4. – P. 354-357.
20. Komari T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX 2 // Osteoimmunology – 2010. – vol. 658, № 1. – P. 43-49.
21. Kubota T., Michigami T., Ozono R. Wnt signaling in bone // Clin. Pediatric. Endocrinolog. – 2010. – vol. 19, № 3. – P. 49-56.
22. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. Osteoporosis in Russian Federation: problems and perspectives // Rheumatol. Sci. Pract. – 2010. – vol. 4, № 1. – P. 14-18.
23. Raggat L.J., Partridge N.C. Cellular end molecular mechanisms of bone remodeling // J. Biol. Chem. – 2010. – vol. 285, № 33. – P. 4 25103-25108.
24. Sagalovsky S., Schonert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis // Clin. Exptl. Pathol. – 2011. – vol. 10, № 2. – P. 146-153.
25. Swenson S., Loretznon M., Conaway N.N., Lerner U.N. Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappa B in mouse calvarial bones // Endocrinology. 2006. – vol. 147. – P. 3613-3622.

Рецензенты:

Бутолин Е.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск;

Лунева С.Н., д.б.н., профессор, руководитель научно-клинического диагностического отдела ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. ак. Г.А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.